

zu bewertende Medizinprodukt anzuwenden [1]. Der Vorteil des „Bridging-Approach“ ist dann, dass die Bewertung der biologischen Sicherheit für den Medizinproduktehersteller mittels einer Risikobewertung regulatorisch eingehalten wird, gepaart mit einer Zeit- und Kostenersparnis und gleichzeitiger Reduzierung oder Vermeidung von Tierversuchen.

■ 5.3 Zytotoxizität als Indikatortest zur Beurteilung der biologischen Sicherheit

Die zuvor beschriebene Risikobewertung in Verbindung mit der Art und Dauer des Kontaktes des Medizinprodukts mit dem Patienten kann dazu führen, dass Zytotoxizitätsprüfungen mit dem Endprodukt durchgeführt werden. Prüfungen auf Zytotoxizität, bei denen Zellkulturtechniken eingesetzt werden, werden angewendet, um den Zelltod, die Hemmung der Zellvermehrung, die Koloniebildung und andere Effekte auf Zellen zu bestimmen, die durch Medizinprodukte, Werkstoffe und/oder deren Extrakte verursacht werden [26][12].

Für die biologischen Prüfungen mit Zellkulturen existieren standardisierte Testverfahren. Dabei unterscheidet man drei Verfahren der Exposition gegenüber den Prüfkörpern [13] [28]:

- Prüfung von Extrakten,
- Prüfung mit direktem Kontakt,
- Prüfung ohne direkten Kontakt zwischen Zellen und Prüfkörper (Diffusion).

Bei Tests mit direktem Kontakt zwischen Zellen und Werkstoffprobe wird eine Zellkulturschale mit Zellen besiedelt und der Werkstoff auf die Zellen aufgebracht, ohne den Zellrasen zu schädigen. Im Anschluss können die Zellen lichtmikroskopisch untersucht werden. Mit Hilfe der Tests mit Extrakten ist es möglich, durch die Extraktion der Kunststoffproben mit einem Extraktionsmedium die Freisetzung von Substanzen aus dem Werkstoff zu bewerten [2]. Am Ende der Expositionszeit erfolgt eine Beurteilung hinsichtlich des Vorliegens und Grades der zytotoxischen Wirkung. Die Auswahl einer oder mehrerer dieser Kategorien hängt von der Art der zu beurteilenden Probe, der möglichen Applikationsstelle und der Art der Anwendung ab. Diese Auswahl bestimmt dann die Einzelheiten der Vorbereitung der zu prüfenden Proben, die Vorbereitung der Kulturzellen und die Art, wie die Zellen den Proben oder deren Extrakten ausgesetzt werden [12].

Für die Zytotoxizitätsprüfungen wird häufig die Zelllinie L929 eingesetzt (Bild 5.3). Die Mausfibroblasten werden auch in der ISO 10993-5 zur Anwendung bei Zytotoxizitätsprüfungen empfohlen. Die Aufbewahrung der Zellen muss bei -80 °C

oder darunter im entsprechenden Kulturmedium, das jedoch ein Kälteschutzmittel, z. B. Dimethylsulfoxid oder Glycerin, enthält, erfolgen. Eine Langzeitaufbewahrung (mehrere Monate bis viele Jahre) ist nur bei -130 °C oder darunter möglich, um eine gleichbleibende Qualität der Zellen und somit konstante Versuchsbedingungen zu gewährleisten [12].

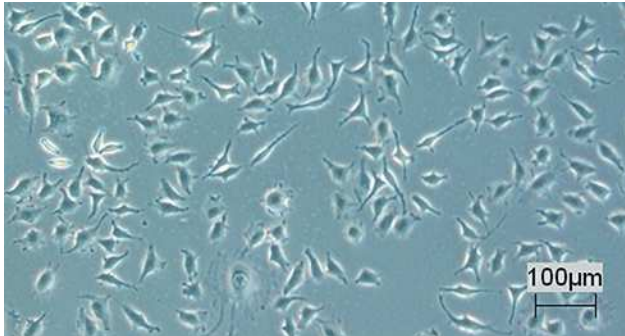


Bild 5.3 Zelllinie L929 (Mausfibroblasten) zur Durchführung von Zytotoxizitätsprüfungen

Die Probenvorbereitung muss in Übereinstimmung mit ISO 10993-12 erfolgen. In jeden Versuch sind Negativ- und Positivkontrollen einzubeziehen. Wenn die Negativ-, Positivkontrollen oder die Blindprobe nicht die erwartete Reaktion im Prüfsystem liefern, dann ist der Versuch zu wiederholen.



Begriffserklärungen:

- Prüfmuster: Werkstoff, Extrakt, der/das der biologischen Prüfung unterzogen wird
- Positivkontrolle: Material, das bei der Zytotoxizitätsprüfung eine reproduzierbare zytotoxische Reaktion hervorruft (z. B. mit organischem Zinn stabilisiertes Polyurethan)
- Blindprobe: Extraktionsmedium (ohne Prüfmuster), das den gleichen Bedingungen ausgesetzt ist wie das Prüfmuster während der Extraktion (Medium mit Serum)
- Negativkontrolle: Material, das bei der Zytotoxizitätsprüfung keine zytotoxische Reaktion hervorruft (z. B. PE-HD)



Die Extraktionstemperatur für ein Zellkulturmedium mit Serum sollte 37 °C betragen, weil Extraktionstemperaturen von mehr als 37 °C die chemischen Eigenschaften und/oder die Stabilität des Serums und weiterer Bestandteile im Kulturmedium negativ beeinflussen können. Bei polymeren Prüfmustern sollte die Extraktionstemperatur die Glasübergangstemperatur nicht über-

■ 8.4 Bracketing-Ansatz zur Reduzierung des Qualifizierungsaufwands

Vielfach unterscheidet sich das Produktportfolio für Medizinproduktehersteller nur geringfügig. So werden häufig von einem Produkt Produktvarianten in verschiedenen Größen, Farben (z.B. Prothesen) oder das gleiche Produkt, das sich nur in einem Merkmal (z.B. Connectoren bei Infusionssets) unterscheidet hergestellt. Der GMP-Leitfaden gibt mit dem Bracketing-Ansatz eine Möglichkeit vor, wie in diesem Fall der Validierungsaufwand reduziert werden kann, aber dennoch regelkonform ist.

Der Bracketing-Ansatz ist ein wissenschafts- und risikobasierter Validierungsansatz, bei dem während der Prozessvalidierung nur Chargen geprüft werden, die Extreme bestimmter festgelegter und begründeter Designfaktoren darstellen. Bei diesem Konzept wird davon ausgegangen, dass die Validierung von Zwischen-niveaus durch die Validierung der Extremwerte repräsentiert wird. Ist ein Bereich von Stärken zu validieren, ist ein Bracketing-Ansatz anwendbar, wenn die Stärken hinsichtlich der Zusammensetzung identisch oder sehr ähnlich sind [1] [3].

Durch ein Zusammenfassen in „Bauteilfamilien“ kann somit der Validierungsaufwand sinnvoll reduziert werden. Durch den Risikoansatz gemäß GMP werden auch beim Bracketing die Extreme der Bauteile, also der Worst-Case, betrachtet. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die Anwendung des Bracketing ausführlich begründet werden muss. Es muss eine dokumentierte Begründung stattfinden, warum davon ausgegangen werden kann, dass von den Extremgrößen auf ähnliche Eigenschaften der dazwischenliegenden Größen geschlossen werden kann, z. B.:

- Fertigung am selben Standort mit dem gleichen Spritzgießwerkzeug,
- nachweisliche Erfahrungswerte, wie Prüfprotokolle zur Bestimmung der Akzeptanzkriterien,
- Erweiterung des Bracketing-Konzepts um die Anwendung auf bauähnliche Bauteile mit ähnlichem Anforderungsprofil und bereits vollständiger Validierungsdokumentation.

■ 8.5 Ermittlung des Prozessfensters als Bestandteil der Werkzeugqualifizierung

Im Rahmen der Qualifizierung eines Spritzgießwerkzeuges wird, je nach Anforderung, entweder ein Betriebspunkt oder ein Prozessfenster ermittelt, mit welchem der Spritzgießprozess stabil ist und reproduzierbar Bauteile gemäß Bauteilspezi-

- Prozessanalyse (Prozess-Simulation Spritzgießen, Schwindungs- und Verzugsanalysen, systematische Abmusterung (DoE)),
- evtl. Vergleich des Messberichts des Bauteil- und des Messberichts der Kavitätengeometrie im Spritzgießwerkzeug,
- evtl. Werkzeug-Korrektur mit Risikoanalyse.



Werkzeug-Korrekturen stellen jedoch keine Werkzeug-Änderungen dar:

- Werkzeug-Korrekturen beheben Mängel des Werkzeuges,
- Werkzeug-Änderungen setzen bewusste Artikel-Änderungen um.

Je nach Risikoeinstufung der Spritzgießbauteile kann grundsätzlich in drei Varianten der Betriebspunkt- bzw. Prozessfenster-Ermittlung unterschieden werden. In Tabelle 8.1 sind die verschiedenen Varianten aufgeführt, wobei mit zunehmenden Risiko auch ein höherer Aufwand und damit Detaillierungsgrad der Prozessfensterbestimmung anzuraten ist.

Tabelle 8.1 Prozessentwicklung Spritzgießen – risikobasierter CPP-Ansatz

Betriebspunkt festlegen und dokumentieren	Prozessfenster, Untersuchung der CPP	Statistische Prozessfensterbestimmung mittels Design-of-Experiments (DoE)
Vorläufige CPP: <ul style="list-style-type: none"> ■ Masstemperatur ■ Werkzeugtemperatur ■ Einspritzgeschwindigkeit ■ Restkühlzeit ■ Nachdruckhöhe (Voraussetzung: optimierte Nachdruckzeit) Der Spritzgießprozess wird in Bezug auf die bauteilspezifischen CQA optimiert. Die Einstellparameter werden in Form eines Betriebspunktes dokumentiert.	Die in der DQ festgelegten CPP des Spritzgießprozesses werden als Worst-Case-Fall eingestellt und die Prüfmaße/-attribute geprüft. Die Angabe der CPP-Spritzgießparameter erfolgt mit einer Toleranzangabe.	Die Einstellparameter, welche die Prüfmaße/-attribute beeinflussen könnten, werden mit Hilfe der statistischen Versuchsplanung (DoE) analysiert und die Signifikanz der Effekte auf die Zielgrößen bewertet. Das Ergebnis der DoE ist ein optimiertes und verifiziertes Prozessfenster des Spritzgießprozesses, in welchem spezifikationsgerechte Bauteile hergestellt werden können.
Bsp.: Heißkanaltemp. 200 °C	Bsp.: Heißkanaltemp. 200 ± 5 °C	Bsp.: optimale Heißkanaltemp. 200 °C, verifiziertes Prozessfenster: 190 – 208 °C
Ergebnis: Arbeitsanweisung mit Angabe der Spritzgießprozessparameter		

Die Teilschritte einer DoE zur Ermittlung des optimalen und verifizierten Prozessfensters lassen sich wie folgt gliedern:

- Zielgröße/n definieren (ein bis drei repräsentative messbare Größen am Produkt bestimmen),
- Parameter festlegen (variable Parameter wählen, weitere mögliche Einflussgrößen konstant halten),

Phase 4: Skalierung und Zertifizierung AM-basierter Produktionseinheiten

Hat ein Unternehmen die ersten drei Phasen durchlaufen – Identifizierung sowie technologieoptimierte Konstruktion bzw. Weiterentwicklung einer Anwendung für die additive Fertigung –, kann es eine industrielle, vollständig skalierbare additive Fertigung im Unternehmen implementieren. Über die Validierung und Zertifizierung von eingesetzter Technologie und Werkstoffen wird ein spezifisches Qualitätssicherungssystem aufgesetzt. Robuste Prozesse im Einklang mit den vorgegebenen rechtlichen Bestimmungen und Regularien werden definiert und implementiert.



Praxisbeispiel: CE-Konformität 3D-gedruckter Prothesenfüße

Additiv gefertigte individuell angepasste Prothesenfüße sind als Medizinprodukt zugelassen. Der industrielle 3D-Druck beschleunigt hier den Herstellungsprozess und ermöglicht eine individuelle Anpassung an den Patienten. Die CE-Konformität stellt sicher, dass europäische Richtlinien, Normen und Prüfungen eingehalten werden.



Bild 9.25 Prothesenfuß für Kinder [Quelle: Mercuris]

So werden die von der Orthopädiertechnik eingegebenen Patientenmaße oder die automatisch aus den Bildern oder Scans extrahierten Maße für die Prothese bereits einem Plausibilitätscheck unterzogen. Anschließend erfolgt eine Überprüfung, ob die erforderlichen Prothesenparameter in einem als sicher geltenden, getesteten Korridor liegen. Durch Computersimulationen kann die Belastung und Funktion der vom Orthopädiertechniker konfigurierten Prothese bereits vor dem Druck vorhergesagt und notfalls korrigiert werden. Die daraufhin erstellte Druckdatei wird abschließend noch einmal auf Modellfehler und

nicht druckbare Geometrien, wie zum Beispiel zu enge Radien, überprüft, bevor der Orthopädietechniker den Druckauftrag erteilt.

Hierbei ist zu beachten, dass die Qualitätssicherung nicht mit dem Druckauftrag endet. Auch der 3D-Druckprozess wird kontinuierlich überwacht. Heutige industrielle 3D-Drucker führen permanent Prozessanalysen durch. Dabei wird überprüft, ob Unregelmäßigkeiten im Bauprozess auftreten. Stichprobenartig werden Prüfkörper mitgefertigt und getestet. Zusätzlich wird im Anschluss an den Fertigungsprozess eine 100-Prozent-Sichtprüfung des 3D-gedruckten Prothesenfußes durchgeführt. Weitere Kontrollen erfolgen nach der Nachbehandlung, dem Färben, der Montage sowie vor und nach kurzen Funktions- und Belastungstests. Alle diese Herstellschritte erfolgen innerhalb von 5 bis 10 Werktagen.

Dies zeigt bereits heute, welche Auswirkungen digitale Produktentwicklung und additive Fertigungsverfahren auf die Prothesenwelt haben können. Geprüfte Qualität und CE-Kennzeichnung waren bislang Serienprodukten vorbehalten. Nun wird auch die Sicherheit individueller Produkte quantifizierbar.

9.3.4 Ausblick

Damit Unternehmen insgesamt wettbewerbsfähig bleiben, müssen sie neue Geschäftsfelder entwickeln. Bereits heute ist abzusehen, dass die additive Fertigung neben der technischen Optimierung von Bauteil-Design, Prozess und Produktionsabläufen eine zentrale Rolle bei der digitalen Transformation ganzer Wertschöpfungsketten in vielen Unternehmen spielen und diese damit grundlegend verändern wird. Additiv gefertigte Bauteile erfüllen bereits die verschiedensten Anforderungen aus unterschiedlichen Industrien. Zukünftig gilt es, diese Vorteile weiter auszubauen, indem sie zum Beispiel durch die Integration von Sensoren zu intelligenten Bauteilen werden. Das Ziel: Eine vollständig integrierte Datenerzeugung und Sensorik, die aus additiv gefertigten Bauteilen smarte, in höchstem Maße kundenspezifische Anwendungen macht.

Besonders wichtig ist es, zunächst die benötigten intelligenten Bauteile zu definieren und zu konzipieren. Ist dies geschehen, geht es in den nächsten Jahren um die Integration der additiven Fertigung in die höchst flexiblen, digitalen Produktionsstätten der Zukunft, unabhängig von der Industrie. Es gilt, dafür den industriellen 3D-Druck und konventionelle Fertigungstechnologien in existierenden und noch aufzubauenden Fertigungsumgebungen optimal miteinander zu verbinden. Bauteildaten liegen in einer solchen Produktionsumgebung vom Design über die Herstellung bis hin zum intelligenten Bauteil vor bzw. können über den Lebenszyklus des Bauteils gesammelt werden. Am Ende liefert die digitale Innovationskette wertvolle Informationen, mit denen iterative Verbesserungen vorgenommen werden können. Das Ziel: Effizienzsprünge über Unternehmensgrenzen hinweg und

Steckbriefe für Kunststoffe in der Medizintechnik

Madlen Himmel-Saar (M. Eng.) und Prof. Dr.-Ing. Stefan Roth,
Angewandte Kunststofftechnik, Hochschule Schmalkalden

Um die Werkstoffauswahl für Produkte der Medizintechnik zu erleichtern, sollen im Folgenden die wesentlichen Eigenschaften der Kunststoffe für die Medizintechnik, auch Medical-Grade-Plastics genannt, übersichtlich in Form von Steckbriefen präsentiert werden. Hierbei wird auf die am häufigsten in Medizinprodukten eingesetzten Kunststoffe eingegangen, wobei der Fokus auf die Anwendung in sterilisierbaren Produkten gerichtet ist.

Neben den Eigenschaften des Kunststoffes werden typische Anwendungen genannt sowie auch Eigenschaften wie Sterilisation und Verarbeitbarkeit aufgeführt. Bei der Betrachtung der mechanischen Eigenschaften wurde sich auf unverstärkte Typen der jeweiligen Polymerart beschränkt. Generell können durch Zugabe von Verstärkungsstoffen wie Glas- oder Carbonfasern die Eigenschaften insbesondere Steifigkeit und Festigkeit erhöht werden. Zur besseren Vergleichbarkeit der Grundpolymere soll dieser Einfluss aber hier nicht berücksichtigt werden.

Beispiele von Handelsbezeichnungen und typische Materialkosten komplettieren den Steckbrief. Es sei erwähnt, dass die Materialkosten letztendlich von vielen Faktoren wie Rohölpreis, Abnahmemengen, Nachfrage und Verfügbarkeit abhängen. Daneben wirkt sich auch der Verwendungszweck des Materials im Medizinprodukt auf den Preis auf. So werden beispielsweise für Materialien zur Verwendung in Implantaten weitaus höhere Materialpreise mit Hinweis auf das besondere Risiko gefordert. Ein Kunststoff für Implantate kann dabei leicht ein 4...5-faches des üblichen Marktpreises kosten. Materialpreise für derartige Anwendungen wurden hier aber nicht mit betrachtet. Die hier gemachten Angaben geben ungefähre Preisspannen für Kunststoffe für medizinische Anwendungen auf dem Stand zu Beginn des Jahres 2019 wieder. Dadurch soll ein Vergleich der Kunststoffarten gegeneinander ermöglicht werden.

Tabelle 12.1 Steckbrief Polyvinylchlorid

Polyvinylchlorid (PVC)	
Eigenschaften	Transparenter, amorpher Thermoplast. PVC-U (engl.: unplastified, ohne Weichmacher) zeichnet sich durch relativ hohe mechanische Festigkeit, Steifigkeit und Härte sowie durch relativ geringe Kriechneigung aus. Durch Zugabe von Weichmacher kann die Flexibilität von PVC eingestellt werden. Mit einem Anteil von 20...40% Weichmacher ist eine Härte von ca. 65...85 Shore A erreichbar. Dabei kann der Weichmacher mit zunehmender Alterung aus dem Material an die Oberfläche migrieren. Als Weichmacher wurde bisher Dioctylphthalat (DOP bzw. DOTP) verwendet. DOP steht in Verdacht der fortpflanzungsschädigenden Wirkung für den menschlichen Organismus und ist mittlerweile durch unbedenklichere Weichmacher auf Esterbasis wie DEHT, TOTM, ATBC oder ASE ersetzt worden.
Anwendung	Aufgrund seines guten Preis-Eigenschafts-Verhältnisses und der Möglichkeit der gezielten Materialeinstellung findet PVC in der Medizintechnik eine breite Anwendung. PVC-P wird als Material für Anwendungen, die besondere Transparenz und Flexibilität erfordern, eingesetzt, wie Blutbeutel, Infusionsschläuche oder Beatmungsschläuche oder auch Tropfkammern in Infusionssets. Für Langzeitanwendungen im menschlichen Körper ist es aufgrund der Weichmachermigration nicht geeignet. PVC-U wird für transparente, steife Bauteilkomponenten wie beispielsweise Konnektoren oder auch Verpackungen verwendet.
Sterilisationsarten	Eine Dampfsterilisation ist aufgrund der geringen Wärmeformbeständigkeit in der Regel nicht durchführbar. Gassterilisation (EtO) ist möglich, ebenso eine Strahlensterilisation bei entsprechender Stabilisierung der PVC-Mischung.
Verarbeitung	Die Verarbeitung erfolgt im Spritzgießen oder Extrusion, die Folienherstellung durch Gießverfahren (engl.: cast film). Die Werkzeuge müssen wegen der korrosiven Wirkung des Chlors entsprechend korrosionsfest ausgerüstet sein. Halbzeuge sind gut thermoformbar. PVC ist gut bedruckbar und durch organische Lösemittel gut klebbar. Heißsiegeln und Heizelementschweißen möglich.
Materialpreis	1,40 - 1,70 €/kg
Handelsnamen (Hersteller)	Nakan (Westlake Chemical) Vinnolit (Vinnolit) Inovyn (INEOS) Vynova (Vynova) Benvic (Benvic) Apex (Teknor Apex) Elastichem, Flexchem (Colorite)

Tabelle 12.2 Steckbrief Polypropylen

Polypropylen (PP)	
Eigenschaften	Teilkristalliner Thermoplast. Als Homopolymer PP-H mit mittlerer Festigkeit und Steifigkeit (E-Modul bis max. 1800 MPa), sowie erhöhter Temperaturbeständigkeit, dabei opak bis transluzent. Durch Copolymerisation von randomisierten Ethyleneinheiten in der Polymersynthese lässt sich ein sog. Random-Copolymer (PP-R) erzeugen und dabei die Transparenz erhöhen, wobei die Elastizität zunimmt. PP ist chemisch inert, daher sehr gut biokompatibel und ebenfalls sehr chemikalienbeständig.